



**HAL**  
open science

## Les échelles anticholinergiques : usage en psychiatrie et mise à jour de l'échelle d'imprégnation anticholinergique

H Javelot, G Meyer, G Becker, G Post, V Runge, P Pospieszynski, T Schneiderlin, S Armand-Branger, B Michel, L Weiner, et al.

### ► To cite this version:

H Javelot, G Meyer, G Becker, G Post, V Runge, et al.. Les échelles anticholinergiques : usage en psychiatrie et mise à jour de l'échelle d'imprégnation anticholinergique. *L'Encéphale*, 2022, 10.1016/j.encep.2021.09.004 . hal-03514738

**HAL Id: hal-03514738**

<https://hal.science/hal-03514738v1>

Submitted on 22 Jul 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Les échelles anticholinergiques : usage en psychiatrie et mise à jour de l'échelle d'Imprégnation anticholinergique

## « *Anticholinergic scales: use in psychiatry and update of the anticholinergic impregnation scale* »

Hervé Javelot<sup>1,2†\*</sup>, Guillaume Meyer<sup>1</sup>, Guillaume Becker<sup>2</sup>, Geoffrey Post<sup>4,5</sup>, Vincent Runge<sup>6</sup>, Philippe Pospieszynski<sup>5</sup>, Thierry Schneiderlin<sup>5</sup>, Sophie Armand-Branger<sup>7</sup>, Bruno Michel<sup>8†</sup>, Luisa Weiner<sup>8,9</sup>, Clara Gitahy Falcão Faria<sup>10</sup>, Dominique Drapier<sup>11,12†</sup>, Eric Fakra<sup>13†</sup>, Philippe Fossati<sup>14†</sup>, Emmanuel Haffen<sup>15,16†</sup>, Antoine Yrondi<sup>17†</sup>, Coraline Hingray<sup>18,19††</sup>

1. Etablissement Public de Santé Alsace Nord, 67170 Brumath, France
2. Laboratoire de Toxicologie et Pharmacologie Neuro Cardiovasculaire, Université de Strasbourg, 67084 Strasbourg cedex, France
3. CHU de de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France
4. Centre Hospitalier de Rouffach, 68250 Rouffach, France
5. GIP Symaris, 68250 Rouffach, France
6. Laboratoire de Mathématiques et Modélisation d'Evry (LaMME), UEVE - Université Paris-Saclay, 91037 Evry cedex, France
7. Centre de Santé Mentale Angevin (CESAME), 49130 Sainte Gemmes sur Loire, France
8. Clinique de Psychiatrie, CHU de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France
9. Laboratoire de Psychologie des Cognitions, Université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France
10. Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brésil
11. Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie Adulte, Centre Hospitalier Guillaume Régnier, 35700 Rennes, France
12. EA 4712, comportements et noyaux gris centraux, Université de Rennes 1, 35000 Rennes, France
13. Pôle universitaire de psychiatrie, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne Cedex 2, France
14. Service de psychiatrie adultes, APHP, Sorbonne université, Groupe Hospitalier pitié Salpêtrière, ICM, Inserm U1127, 75013 Paris, France
15. Service de psychiatrie, CIC-1431 INSERM, CHU de Besançon, 25000 Besançon, France
16. Laboratoire de Neurosciences, Université de Franche-Comté, 25000 Besançon, France
17. Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale (Department of Psychiatry and Medical Psychology), Centre Expert Dépression Résistante FondaMental (FondaMental Advanced Centre of Expertise in Resistant Depression, CHU de Toulouse (University Hospital Centre), Hôpital Purpan, ToNIC Toulouse NeuroImaging Centre, Université de Toulouse (Toulouse University), INSERM, UPS, 31000 Toulouse, France.
18. Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, 54520 Laxou, France
19. CHU de Nancy, Département de Neurologie, 54000 Nancy, France

†pour l'AFPBN (Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie), en collaboration avec la SF2P<sup>‡</sup> (Société Francophone Pharmaciens & Psychiatres)

\* **Auteur correspondant** : Hervé JAVELOT

Etablissement Public de Santé Alsace Nord, Brumath, Laboratoire de Toxicologie et Pharmacologie Neuro Cardiovasculaire, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

Responsable de la Section Neuropsychopharmacologie de l'AFPBN et Président de la SF2P

E-mail : [herve.javelot@ch-epsan.fr](mailto:herve.javelot@ch-epsan.fr)

## Résumé

Les effets anticholinergiques sont bien connus des prescripteurs, notamment en psychiatrie, à la fois comme des stratégies thérapeutiques pour les syndromes extrapyramidaux, mais également comme une source d'effets indésirables. Nous proposons ici une revue narrative de la littérature décrivant successivement : (i) la pharmacologie cholinergique et les effets anticholinergiques, (ii) l'importance des effets anticholinergiques en psychiatrie, (iii) les échelles anticholinergiques existantes avec la pertinence et les limites de leur usage en psychiatrie et, enfin, (iv) une mise à jour de l'échelle d'imprégnation anticholinergique, développée pour la psychiatrie française. Les effets anticholinergiques peuvent se manifester autant au niveau périphérique, qu'au niveau central. Schématiquement, les effets anticholinergiques/antimuscariniques sont aisément attribués parmi les psychotropes : à certains antipsychotiques, aux traitements correcteurs qualifiés d'anticholinergiques, et aux antidépresseurs tricycliques. Afin d'évaluer la charge anticholinergique, des outils appelés des échelles d'évaluation des effets anticholinergiques ont été développés au cours des deux dernières décennies (13 échelles répertoriées en 2021), mais trois seulement bénéficient d'une utilisation réellement importante : l'*Anticholinergic Drug Scale* (ADS), l'*Anticholinergic Risk Scale* (ARS) et l'*Anticholinergic Cognitive Burden scale* (ACB). Ces échelles présentent plusieurs limites : une faible concordance entre elles, une difficulté à prédire les effets centraux en raison de classements ne différenciant pas, ou mal, la capacité des traitements à passer à la barrière hémato-encéphalique, enfin, un manque de pondération de la puissance des effets anticholinergiques par la posologie. Nous proposons à l'issue de cette revue une mise à jour de l'échelle d'imprégnation anticholinergique développée spécifiquement pour la psychiatrie française.

**Mots-clés :** Échelle de médicaments anticholinergiques ; Anticholinergiques ; Psychiatrie

## Abstract

Anticholinergic properties are well known to prescribers, notably in mental health, as a therapeutic strategy for i.e. extrapyramidal syndrome but also as a source of numerous adverse side effects. Herein, we propose a narrative literature review describing (i) cholinergic pharmacology and anticholinergic properties, (ii) the importance of anticholinergic therapeutic properties in psychiatry, (iii) the existing anticholinergic drug scales and their usage limitations in Psychiatry and, last (iv) an update to the anticholinergic drug impregnation scale, designed for the French psychiatry practice. The anticholinergic side effects can appear both in the peripheral level (dry mouth, constipation, etc) and in the central level (especially as cognitive deficits). Many of the so called « anticholinergic » drugs are in fact entirely or mostly anti muscarinic and act essentially as parasympathetic system antagonists. Overall, anticholinergic/antimuscarinic side effects are usually attributed to psychotropic medications: to certain antipsychotics, notably classical neuroleptics such as phenothiazine and also to tricyclic antidepressants. In practice, the impact of anticholinergic toxicity treatments is often highlighted due to their excessively prolonged use in patients on antipsychotics. Interestingly, these antipsychotic treatments are better known for their anticholinergic side effects, especially cognitive ones, with an early onset specially in elder patients and/or in the case of poly medication. In order to evaluate anticholinergic side effects, metrics known as anticholinergic burden scales were created in the last few decades. Nowadays 13 different scales are documented and accepted by the international academic community, but only three of them are commonly used: the Anticholinergic Drug Scale (ADS), the Anticholinergic Risk Scale (ARS) and the Anticholinergic Burden Scale (ACB). All of them are based on a similar principle, consisting of grading treatments individually, and they are normally scored from 0 – no presence of side effects – to 3 – anticholinergic effects considered to be strong or very strong. Using these scales enables the calculation of the so-called “anticholinergic burden”, which corresponds to the cumulative effect of using multiple medications with anticholinergic properties simultaneously. The application of anticholinergic scales to patients with psychiatric disorders has revealed that schizophrenic patients seem to be especially sensitive to anticholinergic cognitive side effects, while elder and depressed patients were more likely to show symptoms of dementia when exposed to higher anticholinergic burden. Unfortunately, these tools appear to have a low parallel reliability, and so they might induce large differences when assessing side effects predictability. In addition, the capacity of these scales to predict central adverse effects is limited due to the fact they poorly or do not differentiate, the ability of

treatments to cross the blood-brain barrier. Finally, one last limitation on the validity of these scales is prescription posology is not accounted for side effects considered to be dose dependent. Recently, the MARANTE (Muscarinic Acetylcholine Receptor ANTagonist Exposure) scale has incorporated an anticholinergic burden weighting by posology. Nevertheless, this new model can be criticized, due to the limited number of medications included and due to testing a limited number of potency ranges and dosages for each treatment. Herein, we propose an update to the Anticholinergic Impregnation Scale, developed specifically for the French Psychiatry practice. The scale validation was based on an evaluation of the prescriptions correcting anticholinergic peripheral side effects (constipation, xerostomia and xerophthalmia). This indirect evaluation allowed us to show patients with an anticholinergic impregnation score higher than 5 received significantly more treatments for constipation and xerostomia. This strategy bypasses the bias of a cognitive evaluation in patients with severe mental health disorders. Moreover, the relevance of a tool developed specifically for French psychiatry is justified by the fact that some highly prescribed treatments for mental illness in France (cyamemazine and tropatemine) are strong anticholinergics, and also by the fact they are rarely included in the existing anticholinergic scales. This update of the original scale, published in 2017, includes information whether prescribed drugs cross the blood-brain barrier and thus makes possible a more accurate assessment when evaluating anticholinergic central side effects. Finally, the anticholinergic impregnation scale will soon be integrated into a prescription help software, which is currently being developed to take into consideration dose dependent adverse effects.

**Keywords:** Anticholinergic drug scale; Anticholinergics; Psychiatry

## Introduction

Les effets anticholinergiques apparaissent intuitivement comme des actions pharmacologiques bien connues par les prescripteurs. Leur impact se voit néanmoins essentiellement perçu comme une contribution délétère pour le sujet âgé, notamment par le biais des psychotropes, et comme un facteur de risque majeur pour l'émergence de troubles cognitifs simples ou d'une démence constituée (voir par exemple : [1, 2]).

Depuis une vingtaine d'années de nombreux outils qualifiés d'échelles anticholinergiques ont été développées afin de quantifier ces effets. Schématiquement, ces échelles reposent sur un principe similaire en faisant des cotations individuelles, par traitement, et adoptent très majoritairement une hiérarchisation à quatre gradients allant de 0 – pour une absence d'effet – à 3 – pour des effets anticholinergiques qualifiés de forts ou très forts [3, 4]. L'utilisation de ces échelles permet de réaliser une évaluation de ce qui est qualifié de « charge anticholinergique » correspondant, pour un patient donné et à un instant donné, à la somme des puissances anticholinergiques attribuées à chaque médicament prescrit sur l'ordonnance [3-6].

## Pharmacologie cholinergique et effets anticholinergiques/antimuscariniques

Le système nerveux autonome, encore appelé neurovégétatif ou viscéral, est impliqué dans la régulation des grandes fonctions qualifiées d'automatiques ou autonomes ; notamment respiratoires, digestives et cardiovasculaires. Ce système s'organise en deux grandes composantes décrites comme les systèmes nerveux parasympathique ou vagal et sympathique ou orthosympathique ; générant des actions opposées sur un grand nombre d'organes cibles ou effecteurs. Si l'acétylcholine se trouve impliquée dans les deux systèmes nerveux précités – au niveau préganglionnaire –, elle se caractérise comme étant le neurotransmetteur post-ganglionnaire du système parasympathique, tandis que les neurones post-ganglionnaires du sympathique sont noradrénergiques. Au niveau des ganglions, les récepteurs de l'acétylcholine sont des récepteurs dits nicotiques (nAChRs ; la nicotine étant l'agoniste de certains de ces récepteurs), tandis qu'au niveau des organes effecteurs du parasympathique, les récepteurs de l'acétylcholine sont des récepteurs dits muscariniques (mAChRs ; la muscarine étant l'agoniste de certains de ces récepteurs). À ce titre, de nombreux médicaments dits « anticholinergiques », par simplification de

langage, sont en réalité purement ou essentiellement « antimuscariniques » et s'opposent principalement au système parasympathique. Ils sont décrits de ce fait comme parasympatholytiques, et vont avoir tendance à provoquer une augmentation relative de l'activité sympathique. Ces effets anticholinergiques/antimuscariniques sont également décrits comme « atropiniques » en lien avec l'action de l'atropine qui est un antagoniste des mAChRs.

Ainsi, les médicaments à effets anticholinergiques/antimuscariniques sont caractérisés dans leur action par des effets reliés à l'expression du système sympathique, avec notamment, la mydriase, l'inhibition des sécrétions lacrymales et salivaires, une tachycardie, l'inhibition des mouvements et sécrétions au niveau digestif, et l'inhibition des contractions vésicales ; ces effets pouvant respectivement concourir à une cycloplégie, une xérostomie et une xérophtalmie, un trouble du rythme (essentiellement l'aggravation d'un trouble préexistant), de la constipation et un risque de rétention urinaire [7]. La figure 1 propose une schématisation des effets anticholinergiques/antimuscariniques dans leurs conséquences périphériques.

Au-delà de ces effets périphériques, les effets centraux sont variables allant d'une simple confusion, ou difficulté de concentration, à des troubles de la mémoire plus prononcés, voire une agitation ou des hallucinations [7]. Les effets centraux des médicaments anticholinergiques/antimuscariniques s'expliqueraient notamment par la diminution de l'activité cholinergique au niveau hippocampique [8] (d'où la qualification parfois d'« alzheimerisme médicamenteux » [9]).

Sur le plan pharmacologique, 5 sous-types de récepteurs muscariniques ont pu être identifiés ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$  et  $M_5$ ) qui sont tous des récepteurs couplés aux protéines G [10]. Les récepteurs impairs ( $M_{1,3,5}$ ) sont couplés aux protéines  $G_q$  ( $G_{q/11}$ ) et activent la phospholipase C conduisant à la mobilisation du calcium intracellulaire et l'activation de la protéine kinase C, tandis que les récepteurs pairs ( $M_{2,4}$ ) sont couplés aux protéines  $G_i$  ( $G_{i/o}$ ) et inhibent l'adénylyl cyclase [10]. Les 5 types de récepteurs apparaissent présents au niveau du système nerveux central (encéphale) et de l'œil, mais les récepteurs  $M_1$  et  $M_3$  semblent les plus impliqués, respectivement, dans les conséquences centrales (encéphaliques) et oculaires [11]. Les récepteurs  $M_2$  sont prépondérants au niveau cardiaque, comme les  $M_3$  au niveau vésical, cutané et des glandes sudoripares, alors que les récepteurs  $M_1$ - $M_4$  et  $M_2$ - $M_3$  semblent prépondérants dans la régulation pulmonaire et du tractus gastro-intestinal, respectivement [11]. Ces éléments expliquent que l'anticipation des effets anticholinergiques périphériques et centraux se fondant principalement sur les constantes d'inhibition ( $K_i$  en nM) pour les récepteurs  $M_1$  conduit ainsi parfois à une prédiction imparfaite en clinique.

## Effets anticholinergiques/antimuscariniques en psychiatrie

En psychiatrie, les effets anticholinergiques/antimuscariniques peuvent être identifiés tout à la fois comme des effets indésirables fréquemment imputables aux psychotropes, comme des stratégies correctrices des syndromes extrapyramidaux induits par les antipsychotiques, et, plus ponctuellement, comme des stratégies thérapeutiques [12, 13]. Schématiquement, ces effets sont aisément attribués parmi les psychotropes : à certains antipsychotiques, notamment de première génération (AP1G) avec les phénothiazines, aux traitements correcteurs qualifiés d'anticholinergiques, et aux antidépresseurs tricycliques. Cependant, les nuances secondaires s'avèrent souvent plus délicates à connaître et à mémoriser pour le clinicien du fait, notamment, de la polymédication, venant brouiller l'attribution fine de ces effets en conditions pragmatiques.

### Atrogénie anticholinergique

#### Antipsychotiques

##### - AP1G, AP2G et charge anticholinergique

Parmi les AP1G une distinction est parfois faite pour distinguer ceux présentant des effets anticholinergiques significatifs (les phénothiazines : cyamémazine, chlorpromazine, propériciazine, lévomépromazine, ainsi que la pipotiazine, le zuclopenthixol, le flupentixol, le penfluridol et la loxapine) par opposition à d'autres pour lesquels ces

effets sont absents ou peu exprimés (halopéridol, pipampérone, sulpiride et tiapride). Ces antipsychotiques étant globalement à l'origine d'un fort blocage dopaminergique D<sub>2</sub>, générant une hyperactivité cholinergique d'origine striatale, l'activité anticholinergique pourrait être perçue pour ces molécules comme un élément de modération du risque de syndrome extrapyramidal (SEP) [12]. Néanmoins, cette hypothèse pharmacologique n'apparaît que peu confirmée en clinique et sur la base des données de synthèse [14, 15]. L'halopéridol peut être considéré comme légèrement plus à risque que la chlorpromazine sur le risque de SEP, mais cette différence ne devient nette qu'entre l'halopéridol et les antipsychotiques de deuxième génération (AP2G) [14, 15]. Parmi les AP2G, la clozapine, l'olanzapine et, dans une moindre mesure, la quétiapine – de par son métabolite actif, la norquétiapine –, induisent des effets anticholinergiques conséquents [16].

#### - Charge anticholinergique et schizophrénie

L'étude de l'impact de la charge anticholinergique chez les patients souffrant de schizophrénie a fait l'objet de plusieurs études. Ainsi, son augmentation est par exemple associée à des effets délétères sur l'attention complexe et la mémoire déclarative, sans que l'attention simple, la mémoire de travail ou les fonctions exécutives ne soient impactées [17]. Ces résultats nuancés peuvent ainsi contribuer à expliquer que d'autres données ne retrouvent pas d'association entre la charge sérique anticholinergique et les scores totaux au MMS (*Mini-Mental Status*) chez des patients traités par clozapine ou rispéridone [18]. De même, la charge anticholinergique chez les patients souffrant de schizophrénie n'apparaît pas associée à une déficience cognitive générale, mais ciblée, pouvant néanmoins être décrite comme contribuant d'un tiers à deux tiers du déficit de mémoire généralement observé chez les patients [17]. Si l'importance des effets anticholinergiques diffère en fonction des antipsychotiques, le bénéfice des traitements les moins anticholinergiques peut se voir contrecarrer, notamment en termes d'impact cognitif, par la prescription de correcteurs anticholinergiques, tandis que les hautes posologies d'antipsychotiques fortement anticholinergiques apparaissent également comme un facteur aggravant pour l'émergence ou l'aggravation de ces effets [19-21]. De manière corollaire, l'administration concomitante et au long cours de correcteurs anticholinergiques aggrave la déficience cognitive, celle-ci étant reconnue comme plus préjudiciable sur les résultats fonctionnels que la présence ou la gravité des symptômes positifs ou négatifs, et contribuant de ce fait à dégrader la qualité de vie des patients [9].

#### - Correcteurs anticholinergiques

Plusieurs études permettent de mesurer l'importance du recours aux correcteurs anticholinergiques en psychiatrie. En 2017, les résultats d'une très vaste étude menée sur 34 établissements de santé mentale et 7 278 prescriptions en France avaient permis d'établir que la tropatépine et le trihexyphénydyle étaient présents sur respectivement 19 % et 9 % des prescriptions (soit les deuxième et douzième traitements les plus prescrits de la psychiatrie hospitalière française, parmi ceux présentant des effets anticholinergiques) [5]. Les données d'Acquaviva et al. [22] décrivaient, sur la base des prescriptions de 100 psychiatres au cours de l'année 2002, qu'un tiers des patients avaient des prescriptions de correcteurs anticholinergiques et que les patients avec les plus hautes doses d'amisulpride ou de rispéridone recevaient autant de correcteurs anticholinergiques que les patients sous halopéridol. Schinfuku et al. [23] avaient établi sur un échantillon de 300 patients, sur une période de deux ans, qu'environ 40 % d'entre eux recevaient au moins une fois des anticholinergiques et plus de la moitié de ceux sans psychotrope antérieurement se voyait prescrire ces traitements lors de la première consultation ; alors même que leur usage prophylactique est globalement très controversé et n'est pas recommandé lors de la prescription d'antipsychotiques de deuxième ou troisième génération (aripiprazole) [9, 24]. Par ailleurs, les durées de prescriptions des correcteurs anticholinergiques sont bien souvent excessives, comme le démontraient les anciennes données de Williams [25], où la durée moyenne de prescription sur ces traitements était d'environ quatre années, avec 44 % des traitements qui s'avéraient inchangés pendant plus de trois ans. De manière générale, l'arrêt des correcteurs anticholinergiques serait envisageable chez les patients stables psychiquement et sur le plan moteur (SEP), dans un délai de trois mois après leur introduction et de façon progressive, pour éviter, principalement, le rebond cholinergique et la réémergence des SEP [24]. Cette durée, en l'absence d'étude, est souvent proposée par défaut, en considérant (i) le rapport bénéfice / risque défavorable, au long cours, de ces traitements (ensemble des effets anticholinergiques/antimuscariniques périphériques décrits précédemment, impacts délétères sur la

cognition, voire sur la symptomatologie positive [23, 26]), (ii) la prescription désormais répandue en première intention des antipsychotiques de deuxième ou troisième génération, théoriquement moins à risques. Dans une revue de la littérature, Ogino et al. [9] rapportent, quant à eux, quatre études décrivant les bénéfices cognitifs, sur différentes composantes, en lien avec l'arrêt des correcteurs anticholinergiques chez des patients souffrant de schizophrénie. Les phénomènes d'activation sous correcteurs anticholinergiques, avec leur impact potentiellement délétère sur la symptomatologie positive, sont bien connus et pourraient être liés aux effets conjugués d'inhibiteurs de la recapture de la dopamine (agonistes indirects) et de la noradrénaline (et de manière plus accessoire de la sérotonine) [9]. Les affirmations selon lesquelles : (i) le taux de rechute des SEP, après arrêt des anticholinergiques, diminue avec la durée du traitement anticholinergique, (ii) l'arrêt des anticholinergiques améliore les dyskinésies tardives et enfin (iii) leur arrêt brutal pourrait contribuer de l'émergence d'un syndrome malin des neuroleptiques ; reposent sur des données anciennes et/ou sujettes à controverses [24, 27, 28].

Le maintien des correcteurs anticholinergiques apparaît également comme une source secondaire insidieuse de mésusage et/ou d'abus [29, 30]. Si la proportion réelle de ces abus s'avère particulièrement difficile à évaluer, allant de 1 à 34 % dans la littérature, les données semblent converger pour décrire le trihexyphénydyle, comme étant la principale molécule à l'origine de ces abus [26, 29, 30]. Bien que ceux-ci puissent conduire à des hallucinations exploitées à des fins récréatives, la simple induction euphorisante ou d'amélioration des compétences sociales ne doivent pas être négligées, notamment chez les patients présentant des symptomatologies déficitaires et en lien avec les actions neuropharmacologiques précédemment décrites [9, 29, 30].

Nous proposons dans le Tableau 1, une synthèse sur l'arrêt des correcteurs anticholinergiques en pratique.

#### - Charge anticholinergique et syndrome atropinique

Les traitements anticholinergiques peuvent également rendre délicat le diagnostic différentiel entre une décompensation d'un trouble psychotique et un syndrome anticholinergique aigu (ou toxidrome atropinique) avec délire [6, 12, 29, 31]. Cette difficulté se révèle tout particulièrement lorsqu'il convient de discriminer, chez le sujet âgé, une « psychose de type schizophrénique à début très tardif » et la possibilité d'un syndrome anticholinergique du fait, notamment, de la possibilité d'hallucinations sensorielles dans ces deux situations [6].

#### - Nouveaux antipsychotiques et l'enjeu de la limitation de la charge anticholinergique

Des données rapportées par Robinson et al. [32] ont permis d'objectiver que lors du premier épisode psychotique : (i) les SEP, même avec une faible expression clinique, sont associés à l'arrêt des antipsychotiques, (ii) un meilleur fonctionnement exécutif peut réduire la probabilité d'arrêt du traitement. Ces éléments incitent à penser qu'un traitement de première intention doit tout à la fois exposer faiblement au risque de SEP et aux effets anticholinergiques, soit de manière directe (effet intrinsèque du traitement prescrit), soit de manière indirecte (bloqueur dopaminergique fort pouvant plus facilement concourir à la prescription de correcteurs anticholinergiques). Ces données dévoilent les limites respectives des stratégies conventionnelles de deuxième génération, comme la rispéridone (risque de SEP et de prescription secondaire de correcteurs anticholinergique) et l'olanzapine (effets anticholinergiques), et pourraient favoriser le recours, en première intention, aux molécules de troisième génération.

### **Antidépresseurs**

Parmi les antidépresseurs, les tricycliques sont bien identifiés comme des traitements inducteurs d'effets anticholinergiques. Les imipraminiques disponibles en France sont tous globalement fortement anticholinergiques, même si l'amoxapine peut théoriquement produire des effets moins prononcés au regard de son affinité pour les récepteurs mACh, ce que l'expérience clinique ne semble que peu confirmer. Pour les autres antidépresseurs très peu se voient attribués des effets anticholinergiques en dehors de la paroxétine [5].

Même si le mécanisme d'action demeure incomplètement compris, il est évoqué que l'usage des antidépresseurs et particulièrement les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), peuvent être à l'origine d'une augmentation du risque de SEP, notamment dans des situations d'associations aux antipsychotiques [33]. Cependant, des données contradictoires récentes existent [34] et la possibilité d'une élévation globale du risque de

SEP sous antidépresseur, indépendamment de la présence d'un antipsychotique, a également été montré [33]. Ces données doivent inciter quoi qu'il en soit à la prudence et davantage à la dé-prescription, qu'à la prescription correctrice. Effectivement, en psychiatrie, les co-prescriptions d'antipsychotiques et d'antidépresseurs sont fréquentes et face à un SEP, les ajouts de correcteurs antimuscariniques contribuent fortement de la charge anticholinergique globale des prescriptions, alors que l'arrêt de l'antidépresseur devrait être *a minima* envisagé.

## Autres traitements

Parmi les autres classes thérapeutiques utilisées en psychiatrie les antihistaminiques sont bien identifiés comme des composés pouvant également présenter des effets anticholinergiques [35], à l'image de l'alimémazine (une phénothiazine) et de l'hydroxyzine, qui sont très fréquemment utilisés en psychiatrie hospitalière française [5]. Concernant les benzodiazépines, les interactions fonctionnelles entre les systèmes GABAergique et cholinergique dans le système nerveux central sont connues de longue date [36]. Les benzodiazépines pourraient causer des diminutions de libération d'acétylcholine et des taux de récepteur M<sub>1</sub> au niveau cortical, concourant à des effets anticholinergiques indirects [36, 37]. Tandis que des effets anticholinergiques directs des benzodiazépines sont *a minima* identifiés pour les récepteurs M<sub>2</sub> et M<sub>3</sub> au niveau cardiaque et parotidien, respectivement [38, 39]. Parmi les thymorégulateurs, la supériorité des effets anticholinergiques avec la carbamazépine, et par analogie avec l'oxcarbazépine, pourrait être liée à l'association de faibles effets anticholinergiques et proGABAergiques de ces substances [40].

## Pharmacothérapie anticholinergique

Bien que notre synthèse soit orientée vers le versant iatrogène des effets anticholinergiques, il convient de noter qu'une littérature récente s'intéresse également à leur apport psychopharmacothérapeutique. Ainsi, l'implication des récepteurs M<sub>1</sub>-M<sub>2</sub> est décrite dans les troubles de l'humeur (dépression et trouble bipolaire), tandis que celle des récepteurs M<sub>1</sub>-M<sub>4</sub> est décrite dans la schizophrénie ; ces données ouvrant la voie à de nouvelles stratégies pharmacothérapeutiques potentielles [13, 41].

## Les échelles anticholinergiques : pertinence et limites en psychiatrie

### Échelles existantes

De très nombreuses échelles anticholinergiques sont désormais développées et se trouvent très majoritairement validées et/ou utilisées en gériatrie [5, 42]. Actuellement, treize échelles disponibles dans la littérature scientifique s'appuient sur une méthodologie mixte intégrant des avis d'experts (validation clinique) et des données pharmacologiques (données *in vitro* : l'activité anticholinergique du sérum – SAA : « *Serum Anticholinergic Activity* » = méthode immunologique mesurant la liaison spécifique d'un radioligand (3H-QNB = 3H-quinuclidinyl benzilate) – et/ou l'affinité pour les récepteurs muscariniques) et proposent une cotation de type 0 à 3 ou 4 : *Anticholinergic Drug Scale* (ADS ; [43]), *Anticholinergic Burden Classification* (ABC ; [44]), *Clinician-rated Anticholinergic Score* (CrAS ; [45]), *Anticholinergic Risk Scale* (ARS ; [46]), *Anticholinergic Cognitive Burden scale* (ACB ; [47]), *Anticholinergic Activity Scale* (AAS ; [48]), *AntiCholinergic Load scale* (ACL ; [49]), *Anticholinergic Effect on Cognition* (AEC ; [50]), *Muscarinic Acetylcholine Receptor ANTagonist Exposure* (MARANTE ; [51]), *Anticholinergic Impregnation Scale* (AIS ; [5]), *AntiCholinergic Burden* (ACB ; [52]), *Brazilian Anticholinergic Activity scale* (BAA ; [53]), *Korean Anticholinergic Activity Scale* (KABS ; [54]) ; voir le tableau 2 pour une synthèse. Parmi celles-ci seules, trois échelles bénéficient d'une utilisation réellement importante dans la littérature à ce jour : l'ADS [43], l'ARS [46] et l'ACB [47]. Aux échelles précédemment décrites peuvent s'ajouter des revues de la littérature, proposant une cotation faisant la synthèse des données disponibles et pouvant être également utilisées, de fait, comme des outils d'évaluation de la charge anticholinergiques [3, 4]. D'autres initiatives de classification des effets anticholinergiques peuvent être relevées, avec, notamment : (i) une hiérarchisation de 107 médicaments qui a été proposée par Chew et al. [55] (servant de support à l'échelle de Ehrt et al. [48]) en se fondant sur l'activité anticholinergique du sérum et en raisonnant en « équivalent d'atropine » pour classer les traitements, (ii) l'échelle de sommation des médicaments anticholinergiques (*Summated Anticholinergic Medications Scale* ; SAMS) intégrant exclusivement les médicaments à



forte activité anticholinergique et mentionnant la dose quotidienne minimale pour calculer la charge anticholinergique [53, 56], (iii) une évaluation réalisée en psychiatrie utilisant une méthode mixte et employant un index pharmacologique en « équivalent benztropine » – un anticholinergique également désigné benztropine, non commercialisé en France – [17], (iv) un ensemble d'autres tentatives de classification pouvant reposer sur un nombre très limité de médicaments (voir par ex. Cancelli et al. [57]). L'indice de charge médicamenteuse ou *Drug Burden Index* (DBI) permet lui de fournir une évaluation globale de l'impact médicamenteux en prenant en considération : les effets anticholinergiques, les effets sédatifs et le nombre total de médicaments [58, 59]. Certaines échelles enfin réalisent des cotations du risque de délire chez les personnes âgées en s'appuyant notamment, voire essentiellement, sur l'activité anticholinergique évaluée par certaines échelles citées précédemment [60, 61] (l'échelle ARS apparaît par ailleurs comme un outil valide pour identifier les patients à risque accru de délire ; [62]).

### Utilisation des échelles en psychiatrie

De manière générale, la littérature la plus riche intégrant l'utilisation des échelles d'évaluation de la charge anticholinergique concerne, sans surprise, la gériatrie. Dans cette optique, compte tenu de l'importance des psychotropes dans la charge anticholinergique globale des prescriptions, les données obtenues chez la personne âgée sont hautement informatives pour la psychogériatrie. Il a ainsi été établi notamment un lien entre la charge anticholinergique et le déclin cognitif, le risque de pneumonie, la mortalité (toutes causes confondues), le risque de fracture, mais également de déclin des aptitudes physiques et une moindre aptitude à la rééducation [63-67].

De façon plus spécifique, l'usage des échelles anticholinergiques en psychiatrie concerne très majoritairement des études chez les patients psychotiques.

Ainsi, au décours du premier épisode psychotique, il a été démontré qu'une charge anticholinergique importante, avec à un score ARS élevé, était associée à un impact cognitif marqué par une dégradation de la mémoire verbale [68]. De manière corollaire, des évaluations menées à l'aide de la batterie automatisée de tests neuropsychologiques de Cambridge (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* ; CANTAB) ont montré qu'une charge anticholinergique élevée, évaluée par l'ACB, conduisait chez des patients présentant un trouble psychotique de type schizophrénie à des déficits cognitifs comparables à ceux observés au début de la démence d'Alzheimer [69]. Récemment, des charges anticholinergiques élevées, évaluées par une ADS  $\geq 3$ , ont été associées à une dégradation des fonctions cognitives sur la batterie de tests « MATRICS » (*MATRICES - Measurement and Treatment Research for Improving Cognition in Schizophrenia - Consensus Cognitive Battery* ; évaluant 7 domaines cognitifs) chez des patients atteints de schizophrénie [70]. Des résultats plus contrastés sont néanmoins rapportés avec une batterie de tests neuropsychologiques alternative et s'appuyant sur les échelles ADS et ACB, objectivant également que la charge anticholinergique est associée à de plus faibles performances cognitives, mais avec un impact clinique douteux ou minime [71].

Deux éléments supplémentaires méritent d'être relevés concernant l'impact de la charge anticholinergique dans la schizophrénie. D'une part, les effets anticholinergiques pourraient être particulièrement reliés à l'usage des antipsychotiques puisque des données récentes ont montré que l'impact cognitif en lien avec les effets anticholinergiques, évalués par l'ACB, était plus grand avec cette classe médicamenteuse qu'avec les autres psychotropes [72]. Tandis que, d'autre part, les patients souffrant de schizophrénie pourraient présenter une sensibilité accrue aux effets anticholinergiques au plan cognitif, puisqu'une charge anticholinergique élevée, évaluée par un score ADS  $\geq 4$ , se trouve sélectivement impactante sur la cognition dans cette population sans l'être chez les patients souffrant de psychoses affectives [73].

Enfin, hors du champ des troubles psychotiques, une très vaste étude incluant 141 940 patients et menée sur tous les États des USA sur la période 2007-2010, a révélé que le recours aux traitements anticholinergiques cliniquement significatifs, à savoir les médicaments cotés 2 ou 3 sur l'échelle ADS, se voyait associé à une augmentation de 26 % du risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans et présentant un épisode dépressif caractérisé [74].

## Pertinence des outils d'évaluation

Sur la pertinence de ces outils, une évaluation de 2015 menée par Naples et al. [75] relevait une concordance faible à modérée entre les trois échelles les plus utilisées : ADS, ARS et ACB, ainsi que deux autres échelles : le DBI et la SAMS ; un tel constat questionnant légitimement sur l'impact de ces différences en termes de validité prédictive de ces outils.

Par ailleurs, un questionnement persistant concerne la capacité des échelles d'évaluation des effets anticholinergiques à prédire les effets centraux. À titre d'exemple, si des études observationnelles ont pu montrer que les patients avec une charge anticholinergique élevée, avec un score ADS  $\geq 3$ , présentent un risque accru de troubles cognitifs par rapport aux patients sans traitements anticholinergiques (ADS = 0), des données collectées sur 21 maisons de retraite norvégiennes ont établi que des scores élevés (ADS  $\geq 3$ ) sur cette échelle sont associés à des marqueurs périphériques (xérostomie), mais non cognitifs du blocage cholinergique [76]. Parmi les raisons pouvant expliquer cette divergence entre prédiction centrale et périphérique, on trouve notamment les classements ne différenciant pas ou mal la capacité des traitements à passer la barrière hémato-encéphalique (BHE). Si un certain nombre d'échelles revendique une prise en considération du passage de la BHE dans le classement des effets anticholinergiques des traitements (voir la revue de Germy et al. [42]), la réalité paraît plus contrastée avec de nombreuses incertitudes. À titre d'exemple, l'échelle ABC s'appuie théoriquement sur l'activité anticholinergique du sérum, la voie d'administration des médicaments, les effets possibles d'interactions médicamenteuses et la perméabilité potentielle de la BHE [44]. Néanmoins, le furosémide et la colchicine, par exemple, dont l'importance du passage de la BHE est très discutable se retrouvent classés avec un score de 3, avec théoriquement de hauts effets anticholinergiques [44]. Dans l'échelle ACB, les médicaments avec des effets cognitifs anticholinergiques cliniquement établis ont des scores de 2 ou 3, en se fondant sur la capacité des traitements à passer la BHE et leur association avec le développement potentiel d'un syndrome atropinique aiguë avec délire [47]. Mais l'usage en pratique de cette échelle conduit, y compris pour des évaluations de l'impact central, à s'appuyer sur l'ensemble des cotations proposées, en intégrant les médicaments avec de possibles effets anticholinergiques avec un score de 1. Ce mésusage de l'outil conduit de façon évidente à surévaluer potentiellement l'impact central de la charge anticholinergique en réalisant la cotation de traitements dont le passage de la BHE, avec des doses standards et dans des contextes neurophysiologiques normaux, peut être considéré comme très faible (voir par exemple : colchicine, cimétidine, furosémide, lopéramide, ranitidine). Cet impact dans la cotation peut s'avérer d'autant plus important en cas de polypharmacie et ce particulièrement chez le sujet âgé. De manière plus récente, l'échelle AEC a proposé la révision la plus cohérente à ce jour pour pondérer l'importance du score au regard du passage de la BHE, dans l'optique de proposer une échelle évaluant les effets cognitifs des traitements anticholinergiques [50] (dans cette classification des scores nuls (ou une absence de possibilité de classement) sont ainsi actés, notamment, pour les cinq traitements précités en exemple).

Les évaluations menées spécifiquement en psychiatrie peuvent trouver un intérêt à développer des échelles différenciées pour évaluer les effets centraux et périphériques. L'impact central des traitements anticholinergiques apparaît fondamental, notamment en psychogériatrie, mais se trouve confronté à la discrimination d'imputabilité entre des troubles cognitifs d'origine iatrogène et/ou liée à la psychopathologie elle-même. L'impact périphérique s'avère également fondamental notamment dans la prévention de la constipation, très fréquente chez les patients de santé mentale et potentiellement gravissime. Rappelons à cet égard que l'enchaînement de complications intégrant l'iléus paralytique, la colite ischémique et, in fine, la nécrose intestinale, induit un très haut risque de létalité ; il est ainsi établi qu'il y a 70 fois plus de risque de décéder des suites d'une constipation grave que d'une agranulocytose sous clozapine [77].

Enfin, la question de l'intégration de la posologie dans la quantification des effets anticholinergiques apparaît fondamentale en raison du caractère effet-dose apparent de ces effets indésirables [78]. L'échelle SAMS intègre la posologie par la dose minimale impactante, tandis que le DBI, index composite, se calcule pour chaque traitement en intégrant la dose journalière et la dose minimale efficace quotidienne [42, 56, 58]. De manière récente, l'échelle MARANTE a été la première à intégrer directement une pondération par la posologie de la puissance de l'effet anticholinergique [51, 79]. Néanmoins, cette modélisation des effets peut être considérée comme incomplète -

intégrant un nombre limité de médicaments - et sujette à discussion sur le choix même de la pondération - en testant un nombre limité de plages de puissance et de dosages – [42].

## Mise à jour de l'échelle d'imprégnation anticholinergique

En 2017, l'étude de Briet al. [5] avait permis de valider une nouvelle échelle d'évaluation de la charge anticholinergique pour la psychiatrie française. La validation de cette échelle s'était appuyée sur une évaluation de l'importance des prescriptions de traitements correcteurs des effets anticholinergiques périphériques : traitements de la constipation, de la xérostomie et de la xérophtalmie [5]. Cette évaluation indirecte avait permis d'objectiver que les patients avec un score d'imprégnation anticholinergique supérieur à cinq recevaient significativement plus de traitements de la constipation et de la xérostomie que les autres [5]. Cette stratégie permet d'éviter le biais d'une évaluation cognitive chez les patients de santé mentale. Par ailleurs, la pertinence d'une validation d'un outil français pour la psychiatrie s'est trouvée confortée par le fait que les traitements avec effets atropiniques les plus fréquemment prescrits en santé mentale en France sont la cyamémazine et la tropatépine, deux traitements fortement anticholinergiques et peu ou pas intégrés dans les autres échelles d'évaluation des effets anticholinergiques (seule la tropatépine était intégrée à ce jour dans l'échelle française ABC) [5]. Nous proposons ainsi dans le tableau 3 une mise à jour de l'échelle Briet et al. de 2017 [5] en intégrant notamment des informations sur le passage de la BHE et une pondération différenciée en cas d'évaluation des effets centraux.

## Conclusion et perspectives

Les échelles d'évaluation des effets anticholinergiques sont aujourd'hui très nombreuses dans la littérature. Cette expansion de l'offre témoigne notamment de la nécessité d'offrir des outils adaptés aux traitements disponibles dans chaque pays afin de rendre l'évaluation efficiente [5, 52, 53]. Par ailleurs, le chantier prioritaire de l'optimisation de ces outils concerne l'intégration optimale d'une pondération sur la posologie [5, 42, 51, 79, 80]. Dans cette perspective un projet est en cours sur l'échelle AIS et implique le traitement de « *big data* », en collaboration avec le GIP Symaris ([www.symaris.com](http://www.symaris.com)) et leur logiciel Cariatides® (Logiciels d'Aide à la Prescription ou LAP), les établissements alsaciens spécialisés de Brumath et de Rouffach, les praticiens engagés dans Pharmacopsy Alsace, la SF2P et la section Neuropsychopharmacologie de l'AFPBN, ainsi que plusieurs mathématiciens de l'Université d'Evry, afin de trouver une modélisation optimale pour pondérer la puissance de l'effet anticholinergique par la posologie. Un premier outil d'évaluation des effets atropiniques sera prochainement proposé dans le logiciel Cariatides®, avec la perspective d'une optimisation secondaire sur le versant posologique dans les années à venir.

La construction d'un tel outil dédié à la psychiatrie française permettrait d'évaluer à tout moment l'impact, pour un patient donné et pour l'ensemble de ces traitements (psychiatriques et somatiques), la charge anticholinergique de sa prescription médicamenteuse, incitant à une réévaluation globale régulière, notamment des correcteurs anticholinergiques.

## Références

[1] Campbell NL, Holden R, Boustani MA. Preventing Alzheimer Disease by Deprescribing Anticholinergic Medications. *JAMA Intern Med.* 2019 Jun 24. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0676. Epub ahead of print. PMID: 31233087.

[2] Weigand AJ, Bondi MW, Thomas KR, Campbell NL, Galasko DR, Salmon DP, Sewell D, Brewer JB, Feldman HH, Delano-Wood L; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of anticholinergic medication and AD biomarkers with incidence of MCI among cognitively normal older adults. *Neurology.* 2020;10.1212/WNL.000000000010643.

- [3] Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(7):1485-96.
- [4] Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2015;15:31.
- [5] Briet J, Javelot H, Heitzmann E, Weiner L, Lameira C, D'Athis P, Corneloup M, Vailleau JL. The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Thérapie.* 2017 Sep;72(4):427-437. doi: 10.1016/j.therap.2016.12.010. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28336159.
- [6] Javelot H, Pollet C. Patients schizophrènes âgés et psychotropes. *Revue Santé Mentale.* N° 232 Novembre 2018.
- [7] Mebarki S, Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments, *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, Volume 12, Issue 69, 2012, Pages 131-138, ISSN 1627-4830, <https://doi.org/10.1016/j.npg.2012.03.002>
- [8] Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, Gao S, Boustani M, Crane PK, Petersen RC, Jack CR Jr, Jagust WJ, Aisen PS, Weiner MW, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):721-32.
- [9] Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;68(1):37-49.
- [10] Ishii M, Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. *Curr Pharm Des.* 2006;12(28):3573-3581.
- [11] Migirov A, Datta AR. Physiology, Anticholinergic Reaction. [Updated 2019 Sep 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546589/>
- [12] Lieberman JA 3rd. Managing anticholinergic side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(Suppl 2):20-3.
- [13] Witkin JM, Smith JL, Golani LK, Brooks EA, Martin AE. Involvement of muscarinic receptor mechanisms in antidepressant drug action. *Adv Pharmacol.* 2020;89:311-356.
- [14] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951-62.
- [15] Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10202):939-951.
- [16] Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Kirshner MA, Bies RR, Kapur S, Gharabawi G. A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res.* 2006;88(1-3):63-72.
- [17] Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161(1):116-24.
- [18] Tracy JJ, Monaco CA, Abraham G, Josiassen RC, Pollock BG: Relation of serum anticholinergic activity to cognitive status in schizophrenia patients taking clozapine or risperidone. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:184–188.
- [19] Kelly DL, Conley RR, Richardson CM, Tamminga CA, Carpenter WT Jr. Adverse effects and laboratory parameters of high-dose olanzapine vs. clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry.* 2003;15(3-4):181-6.

- [20] McGurk SR, Green MF, Wirshing WC, Wirshing DA, Marder SR, Mintz J, Kern R. Antipsychotic and anticholinergic effects on two types of spatial memory in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;68(2-3):225-33.
- [21] McGurk SR, Carter C, Goldman R, Green MF, Marder SR, Xie H, Schooler NR, Kane JM. The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(5):1013-6.
- [22] Acquaviva E, Gasquet I, Falissard B. Antipsychotics dosage and antiparkinsonian prescriptions. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007;3:14.
- [23] Shinfuku M, Uchida H, Tsutsumi C, Suzuki T, Watanabe K, Kimura Y, Tsutsumi Y, Ishii K, Imasaka Y, Mimura M, Kapur S. How psychotropic polypharmacy in schizophrenia begins: a longitudinal perspective. *Pharmacopsychiatry.* 2012;45(4):133-7.
- [24] Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? *J Psychopharmacol.* 2012;26(9):1167-74.
- [25] Williams JHG. Audit of anticholinergic treatment in a psychiatric patient population. *Psychiatric Bulletin.* 1999;23:22-24.
- [26] Koola MM. Anticholinergics to treat antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: Time to avoid this practice. *Asian J Psychiatr.* 2018;31:100-101.
- [27] Spivak B, Gonen N, Mester R, Averbuch E, Adlersberg S, Weizman A. Neuroleptic malignant syndrome associated with abrupt withdrawal of anticholinergic agents. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11(3):207-9.
- [28] Bergman H, Soares-Weiser K. Anticholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD000204.
- [29] Land W, Pinsky D, Salzman C. Abuse and misuse of anticholinergic medications. *Hosp Community Psychiatry.* 1991;42(6):580-1.
- [30] Naja WJ, Halaby A. Anticholinergic Use and Misuse in Psychiatry: A Comprehensive and Critical Review. *J Alcohol Drug Depend.* 2017;5(2):1-4.
- [31] Mihanović M, Bodor D, Kezić S, Restek-Petrović B, Silić A. Differential diagnosis of psychotropic side effects and symptoms and signs of psychiatric disorders. *Psychiatr Danub.* 2009;21(4):570-4.
- [32] Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2002;57(2-3):209-19.
- [33] Mörkl S, Seltenreich D, Letmaier M, Bengesser S, Wurm W, Grohmann R, Bleich S, Toto S, Stübner S, Butler MI, Kasper S. Extrapyramidal reactions following treatment with antidepressants: Results of the AMSP multinational drug surveillance programme. *World J Biol Psychiatry.* 2019:1-9.
- [34] Allsbrook M, Fries BE, Szafara KL, Regal RE. Do SSRI Antidepressants Increase The Risk of Extrapyramidal Side Effects In Patients Taking Antipsychotics? *P T.* 2016 Feb;41(2):115-9.
- [35] Orzechowski RF, Currie DS, Valancius CA. Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *Eur J Pharmacol.* 2005;506(3):257-64.
- [36] McLeod MC, Scarr E, Dean B. Effects of benzodiazepine treatment on cortical GABA(A) and muscarinic receptors: studies in schizophrenia and rats. *Psychiatry Res.* 2010;179(2):139-46.
- [37] Suhara T, Inoue O, Kobayashi K, Satoh T, Tateno Y. An acute effect of triazolam on muscarinic cholinergic receptor binding in the human brain measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl).* 1994;113(3-4):311-7.

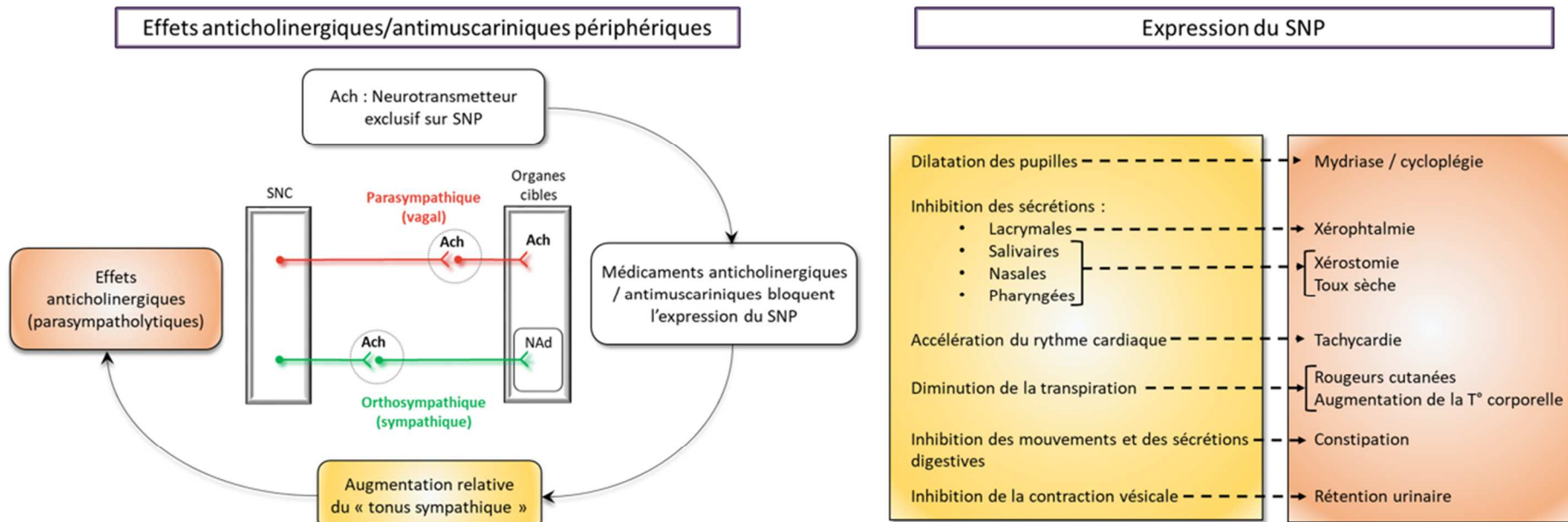
- [38] Kujirai M, Sawaki K, Kawaguchi M. Inhibitory effect of diazepam on muscarinic receptor-stimulated inositol 1,4,5-trisphosphate production in rat parotid acinar cells. *Br J Pharmacol*. 2002;137(7):945-52.
- [39] Okada M, Mizuno W, Nakarai R, Matada T, Yamawaki H, Hara Y. Benzodiazepines inhibit the acetylcholine receptor-operated potassium current (IK.ACh) by different mechanisms in guinea-pig atrial myocytes. *J Vet Med Sci*. 2012;74(7):879-84.
- [40] Skerritt JH, Davies LP, Johnston GA. Interactions of the anticonvulsant carbamazepine with adenosine receptors. 1. Neurochemical studies. *Epilepsia*. 1983;24(5):634-42.
- [41] Dean B, Scarr E. Muscarinic M1 and M4 receptors: Hypothesis driven drug development for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2020;288:112989.
- [42] de Germa S, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Montastruc F. Poids atropinique et médicaments anticholinergiques : intérêt et application en pratique clinique chez la personne âgée [Atropinic burden and anticholinergic drugs: Interest and application in clinical practice in the elderly]. *Thérapie*. 2018;S0040-5957(18)30043-X.
- [43] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481-6.
- [44] Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Nondegenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006;332(7539):455-9.
- [45] Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2203-10.
- [46] Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508-13.
- [47] Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311-20.
- [48] Ehart U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):160-5.
- [49] Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173-8.
- [50] Bishara D, Harwood D, Sauer J, Taylor DM. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(6):650-656.
- [51] Klamer TT, Wauters M, Azermai M, Durán C, Christiaens T, Elseviers M, Vander Stichele R. A Novel Scale Linking Potency and Dosage to Estimate Anticholinergic Exposure in Older Adults: the Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGONIST Exposure Scale. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(6):582-590.
- [52] Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):239.
- [53] Nery RT, Reis AMM. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019 Apr 1;17(2):eAO4435. doi: 10.31744/einstein\_journal/2019AO4435. PMID: 30942279; PMCID: PMC6443211.
- [54] Jun K, Hwang S, Ah YM, Suh Y, Lee JY. Development of an Anticholinergic Burden Scale specific for Korean older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(7):628-634.

- [55] Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, Kirshner MA, Sorisio DA, Bies RR, Gharabawi G. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1333-41.
- [56] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616-31.
- [57] Cancelli I, Valentinis L, Merlino G, Valente M, Gigli GL. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(1):63-8.
- [58] Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Hanlon JT, Rubin SM, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):781-7.
- [59] Wouters H, van der Meer H, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Mar;73(3):257-266. doi: 10.1007/s00228-016-2162-6. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27909739; PMCID: PMC5306241.
- [60] Hefner G, Shams M, Wenzel-Seifert K, Fellgiebel A, Falter T, Haen E, Hiemke C. Rating The Delirogenic Potential of Drugs for Prediction of Side Effects in Elderly Psychiatric Inpatients. *J J Pharma Pharmacovigilance.* 2015, 1(1): 003.
- [61] Nguyen P, Pelletier L, Payot I, Latour J. Drug Delirium Scale (DDS): a tool to evaluate drugs as a risk factor for Delirium. *International Journal of Innovative Research in Medical Science.* 2016;1(6) :232-237.
- [62] Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(1):65-73.e4.
- [63] Mangoni AA, van Munster BC, Woodman RJ, de Rooij SE. Measures of anticholinergic drug exposure, serum anticholinergic activity, and all-cause postdischarge mortality in older hospitalized patients with hip fractures. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013 Aug;21(8):785-93. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.012. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23567395.
- [64] Kolanowski A, Mogle J, Fick DM, Campbell N, Hill N, Mulhall P, Behrens L, Colancecco E, Boustani M, Clare L. Anticholinergic Exposure During Rehabilitation: Cognitive and Physical Function Outcomes in Patients with Delirium Superimposed on Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(12):1250-1258.
- [65] Chatterjee S, Carnahan RM, Chen H, Holmes HM, Johnson ML, Aparasu RR. Anticholinergic Medication Use and Risk of Pneumonia in Elderly Adults: A Nested Case-Control Study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(2):394-400.
- [66] Campbell NL, Lane KA, Gao S, Boustani MA, Unverzagt F. Anticholinergics Influence Transition from Normal Cognition to Mild Cognitive Impairment in Older Adults in Primary Care. *Pharmacotherapy.* 2018;38(5):511-519.
- [67] Machado-Duque ME, Castaño-Montoya JP, Medina-Morales DA, Castro-Rodríguez A, González-Montoya A, Machado-Alba JE. Drugs With Anticholinergic Potential and Risk of Falls With Hip Fracture in the Elderly Patients: A Case-Control Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2018;31(2):63-69.
- [68] Ballesteros A, Sánchez-Torres AM, López-Ilundain JM, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto AM, Díaz-Caneja C, Corripio I, Vieta E, de la Serna E, Bobes J, Usall J, Contreras F, Lorente-Omeñaca R, Mezquida G, Bernardo M, Cuesta MJ; PEPs Group. Is cognitive impairment associated with antipsychotic dose and anticholinergic equivalent loads in first-episode psychosis? *Psychol Med.* 2018;48(13):2247-2256.
- [69] Tsoutsoulas C, Mulsant BH, Kumar S, Ghazala Z, Voineskos AN, Menon M, Pollock BG, Rajji TK. Anticholinergic Burden and Cognition in Older Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(9):e1284-e1290.
- [70] Kim SJ, Jung D, Shim JC, Moon JJ, Jeon DW, Kim YN, Seo YS, Jung SS, Seo BJ, Kim JE. The effect of anticholinergic burden on cognitive and daily living functions in patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2019;46:111-117.

- [71] Ang MS, Abdul Rashid NA, Lam M, Rapisarda A, Kraus M, Keefe RSE, Lee J. The Impact of Medication Anticholinergic Burden on Cognitive Performance in People With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(6):651-656.
- [72] Ziad A, Olekhovitch R, Ruiz F, Berr C, Bégaud B, Goldberg M, Zins M, Mura T. Anticholinergic drug use and cognitive performances in middle age: findings from the CONSTANCES cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1107-1115.
- [73] Eum S, Hill SK, Rubin LH, Carnahan RM, Reilly JL, Ivleva EI, Keedy SK, Tamminga CA, Pearlson GD, Clementz BA, Gershon ES, Keshavan MS, Keefe RSE, Sweeney JA, Bishop JR. Cognitive burden of anticholinergic medications in psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2017;190:129-135.
- [74] Chatterjee S, Bali V, Carnahan RM, Johnson ML, Chen H, Aparasu RR. Anticholinergic Medication Use and Risk of Dementia Among Elderly Nursing Home Residents with Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(6):485-95.
- [75] Naples JG, Marcum ZA, Perera S, Gray SL, Newman AB, Simonsick EM, Yaffe K, Shorr RI, Hanlon JT; Health, Aging and Body Composition Study. Concordance Between Anticholinergic Burden Scales. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2120-4.
- [76] Kersten H, Molden E, Willumsen T, Engedal K, Bruun Wyller T. Higher anticholinergic drug scale (ADS) scores are associated with peripheral but not cognitive markers of cholinergic blockade. Cross sectional data from 21 Norwegian nursing homes. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):842-9.
- [77] Bulot V, Lemogne C, Nebot N, Blondon H, Roux P. Systematic prevention of severe constipation induced by antipsychotic agents: A quasi-experimental study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(10):1690-1.
- [78] de Leon J. Paying attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to progress in the area of anticholinergic use in geriatric patients. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):635-46.
- [79] Wauters M, Klamer T, Elseviers M, Vaes B, Dalleur O, Degryse J, Durán C, Christiaens T, Azermai M, Vander Stichele R. Anticholinergic Exposure in a Cohort of Adults Aged 80 years and Over: Associations of the MARANTE Scale with Mortality and Hospitalization. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(6):591-600.
- [80] Suh Y, Ah YM, Han E, Jun K, Hwang S, Choi KH, Lee JY. Dose response relationship of cumulative anticholinergic exposure with incident dementia: validation study of Korean anticholinergic burden scale. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):265.



**Figure 1** : Schématisation des effets anticholinergiques/antimuscariniques dans leurs conséquences périphériques



Ach : Acétylcholine

NAd : Noradrénaline

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux parasymphatique

**Tableau 1** : l'arrêt des correcteurs anticholinergiques en pratique

<p><b>POUR QUI / QUAND ?</b> Viser l'<b>arrêt des correcteurs anticholinergiques</b> des patients sous antipsychotiques :</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Envisageable chez les <b>patients stables psychiquement et sur le plan moteur</b> (syndrome extrapyramidal)</li><li>• À viser par défaut dans un délai de <b>3 mois après instauration de façon progressive</b>, pour éviter le rebond cholinergique et la réémergence du syndrome extrapyramidal</li></ul>
<p><b>POURQUOI ?</b> Les bonnes raisons d'<b>arrêter les anticholinergiques à moyen terme</b> :</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Soulager la charge anticholinergique</b> du patient et ses effets indésirables périphériques (ex. : constipation, sécheresse des muqueuses buccale et oculaire notamment) et centraux (impact cognitif),</li><li>• <b>Eviter le risque secondaire de mésusage et/ou d'abus,</b></li><li>• Contribution potentielle des anticholinergiques au long cours dans le risque de dyskinésie tardive et de syndrome malin des neuroleptiques</li></ul>

**Tableau 2** : Principales échelles d'évaluation de la charge anticholinergique bénéficiant d'une méthodologie mixte, clinique et pharmacologique et revues de la littérature

	Pays de validation	Publications pionnières	Observations
<b>Echelles d'évaluation de la charge anticholinergique</b>			
Anticholinergic Drug Scale (ADS)	USA	Carnahan et al., 2006 [43]†	Echelles bénéficiant du plus grand nombre d'occurrences dans la littérature internationale*
Anticholinergic Risk Scale (ARS)	USA	Rudolph et al., 2008 [46]	
Anticholinergic Cognitive Burden scale (ACB)	USA	Boustani et al., 2008 [47]	
Anticholinergic Burden Classification (ABC)	France	Ancelin et al., 2006 [44]	
Clinician-rated Anticholinergic Score (CrAS)	Canada/USA	Han et al., 2008 [45]†	
Anticholinergic Activity Scale (AAS)	Norvège	Ehrt et al., 2010 [48]	Fondé sur le classement proposé par Chew et al., 2008)
AntiCholinergic Load scale (ACL)	Australie/Thaïlande	Sittironnarit et al., 2011 [49]	
Anticholinergic Effect on Cognition (AEC)	Royaume-Uni	Bishara et al., 2016 [50]	
Muscarinic Acetylcholine Receptor ANTagonist Exposure (MARANTE)	Belgique	Klamer et al., 2017 [51]	Première échelle anticholinergique proposant une pondération du scorage (puissance) par la posologie
Anticholinergic Impregnation Scale (AIS)	France	Briet et al., 2017 [5]	Développée spécifiquement pour la psychiatrie française (en intégrant notamment des traitements non intégrés aux autres échelles et très prescrits = cyamémazine et tropatépine)
AntiCholinergic Burden (ACB)	Allemagne	Kiesel et al., 2018 [52]	Recours à l'argument pharmacologique est peu décrit dans cette échelle, mais s'y intègre de manière indirecte
Brazilian Anticholinergic	Brésil	Nery et Reis, 2019 [53]	

Activity scale (BAA)			
Korean	Corée du Sud	Jun et al., 2019 [54]	Données avec pondération par la posologie : calcul d'une exposition anticholinergique en utilisant les doses prescrites rapportées aux doses définies journalières et les scores anticholinergiques [80]
Anticholinergic Burden Scale (KABS)			
Revue de la littérature			
Cotation de Durán	Belgique/Equateur	Durán et al., 2013 [3]	
Cotation de Salahudeen	Nouvelle-Zélande	Salahudeen et al., 2015 [4]	

\* Les autres échelles bénéficient d'un nombre très limité ou nul de publications en dehors de celle de validation initiale.

† Mise à jour d'une publication antérieure

**Tableau 3 :** Mise à jour de l'échelle d'évaluation des effets anticholinergiques AIS d'après Briet et al. [5] avec mention des puissances anticholinergiques et précision sur leurs aptitudes à traverser la barrière hémato-encéphalique.

DCI	Score AIS modifié d'après [5]	Passage de la BHE (0 = non / 1 = oui)
Alimémazine*	1	1
Alprazolam*	1	1
Alvérine*	1	1
Amantadine*	2	1
Aminophylline*	1	1
Amisulpride*	1	1
Amitriptyline*	3	1
Amoxapine*	3	1
Ampicilline*	1	1
Aripiprazole*	1	1
Asénapine	1	1
Aténolol*	1	0
Atropine collyre*	3	0
Atropine injectable*	3	1
Azatadine [NSFP Fr]	3	1
Azathioprine*	1	0
Baclofène*	2	1
Bénazépril*	1	0
Bétaxolol*	1	1
Bipéridène*	3	1
Bisacodyl*	1	0
Brexpiprazole[NC Fr]	1	1
Bromazépam*	1	1
Bromocriptine*	1	1
Brompheniramine*	3	1
Bupropion*	1	1
Captopril*	1	1
Carbamazépine*	2	1
Carbidopa*	1	1
Cariprazine [NC Fr]	1	1
Céfamandole*	1	0
Céfoxitine*	1	0
Célécoxib*	1	0
Cétirizine*	1	1
Chlordiazépoxyde*	1	1
Chloroquine*	1	1
Chlorphénamine (Chlorphéniramine)	3	1
Chlorpromazine*	3	1
Chlortalidone*	1	0
Cimétidine*	2	0
Citalopram*	1	1
Clidinium*	1	0
Clindamycine*	1	0
Clomipramine*	3	1
Clonazépam*	1	1
Clorazébate*	1	1
Clozapine*	3	1
Codéine*	1	1
Colchicine*	1	0
Cyamémazine*	3	1
Cyclosérine*	1	1
Cyclosporine*	1	0
Cyproheptadine*	3	1
Désipramine [NSFP Fr]	3	1

Desloratadine*	1	0
Dexaméthasone*	1	0
Dexchlorphéniramine*	3	1
Dextrométhorphan*	1	1
Diazépam*	1	1
Digoxine*	1	1
Diltiazem*	1	1
Dimenhydrinate*	3	1
Diphénhydramine*	3	1
Dipyridamole*	1	0
Disopyramide*	2	1
Dompéridone*	1	0
Dosulépine*	2	1
Doxépine*	3	1
Doxylamine*	2	1
Duloxétine*	1	1
Entacapone*	1	1
Ephédrine*	1	1
Escitalopram*	1	1
Eskétamine*	1	1
Estazolam*	1	1
Famotidine*	1	1
Fentanyl*	1	1
Fésotérodine*	3	0
Fexofénadine*	2	0
Flavoxate*	3	0
Fluoxétine*	1	1
Flupentixol* (Flupenthixol)	1	1
Fluphénazine*	3	1
Fluvoxamine*	1	1
Gentamicine* intrathécale et intraventriculaire	1	1
Gentamicine* intraveineuse et intramusculaire	1	0
Guaïfénésine*	1	1
Halopéridol*	1	1
Homatropine* collyre [NSFP Fr]	3	0
Hydralazine [NC Fr]	1	0
Hydrocortisone* collyres et pommades	1	0
Hydrocortisone* injectable	1	1
Hydroxyzine	3	1
Imipramine*	3	1
Ipratropium*	3	0
Iproniazide*	1	1
Isosorbide* dinitrate	1	0
Isosorbide mononitrate [NSFP Fr]	1	0
Kétamine*	1	1
Lévocétirizine*	1	1
Lévodopa*	1	1
Lévomépromazine* (méthotrimeprazine)	2	1
Lithium*	1	1
Lopéramide*	2	0
Loratadine*	2	0
Lorazépam*	1	1
Loxapine*	2	1

Maprotiline*	3	1
Méclozine*	3	1
Méquitazine*	3	1
Metformine*	1	1
Méthadone*	2	1
Méthocarbamol*	1	1
Méthotrexate* intrathécale ou intraventriculaire	1	1
Méthotrexate* IM IV	1	0
Méthylprednisolone*	1	1
Métoclopramide*	1	1
Métoprolol*	1	1
Midazolam*	1	1
Milnacipran*	1	1
Mirtazapine*	1	1
Morphine*	1	1
Nalbuphine*	1	1
Naratriptan*	1	1
Néfopam*	1	1
Néomycine* collyres, pommades, auriculaire et vaginale	1	0
Nifédipine*	1	1
Nizatidine [NSFP Fr]	1	0
Nortriptyline [NSFP Fr]	3	1
Olanzapine*	2	1
Orphénadrine [NSFP Fr]	3	1
Oxazépam*	1	1
Oxcarbazépine*	2	1
Oxybutynine*	3	1
Oxycodone*	1	1
Palipéridone*	1	1
Paroxétine*	2	1
Penfluridol <sup>AI</sup>	2	1
Propériciazine* (Périciazine, Périciazine)	3	1
Phénelzine <sup>ATU</sup>	1	1
Phénindamine [NC Fr]	3	1
Phéniramine*	3	1
Phénobarbital*	1	1
Phényltoxamine [NSFP Fr]	3	1
Pimozide*	2	1
Pipampérone*	1	1
Pipéracilline*	1	1
Pipotiazine*	2	1
Pramipexole*	1	1
Prednisolone*	1	1
Prednisone*	1	1
Prochlorpérazine*	2	1
Prométhazine*	3	1
Pseudoéphedrine*	2	1
Quétiapine*	2	1
Quinidine*	1	0
Ranitidine*	1	0
Rispéridone*	1	1
Scopolamine*	3	1
Sélégiline*	1	1
Sertraline*	1	1
Solifénacine*	3	1
Sulpiride*	1	1

Sumatriptan*	1	1
Théophylline*	1	1
Tizanidine*	3	1
Toltérodine*	3	1
Tramadol*	1	1
Trandolapril*	1	1
Tranlycypromine <sup>ATU</sup>	1	1
Trazodone <sup>ATU</sup>	1	1
Triamcinolone*	1	1
Triamtérène*	1	0
Trihexyphénidyle*	3	1
Trimipramine*	3	1
Tripolidine*	2	1
Tropatépine*	3	1
Trospium*	3	0
Valproate*	1	1
Valpromide*	1	1
Vancomycine*	1	0
Venlafaxine*	1	1
Warfarine*	1	1
Ziprasidone <sup>ATU</sup>	1	1
Zolmitriptan*	1	1
Zuclopenthixol*	1	1

AI : Autorisation d'Importation (concerne la spécialité ACEMAP® pour le penfluridol en remplacement du SEMAP®)

AIS : *Anticholinergic Impregnation Scale*

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

DCI : Dénomination Commune Internationale ; ;

NSFP Fr : Ne se fait plus en France

NC Fr : Non commercialisé en France

Sauf mention contraire, les score AIS sont proposés pour les molécules ayant un usage systémique (exemple : per os, dispositifs transdermiques) ou dont la galénique est susceptible d'entraîner une exposition systémique (exemple : médicaments inhalés).